2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

小野薬品工業株式会社

目次

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1　緒言 4
2.6.1.1　参考文献 4

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
H 鎖	重鎖
IgG	免疫グロブリン G
L 鎖	軽鎖
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand1
PD-L2	Programmed cell death-ligand2

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

ニボルマブ（遺伝子組換え）［以下，ニボルマブ］は，ヒト PD-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり，遺伝子組換え技術により CHO 細胞を用いて製造される．ニボルマブは，214 個のアミノ酸残基の L 鎖 2 本及び 440 個のアミノ酸残基の H 鎖 2 本より構成され，H 鎖内のアスパラギンに N-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である．ニボルマブの IgG4 H 鎖ヒンジ領域は S228P のアミノ酸置換による構造の安定化[1)]を図っている．

ニボルマブは，ヒト PD-1 の細胞外領域に特異的に結合して，PD-1 と PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖，活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで抗腫瘍効果を示すと考えられる．本邦において，ニボルマブは「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」として 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている．

今回の承認申請における用法・用量は，既承認の用法・用量と異なり，「通常，成人にはニボルマブとして，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．」に変更している．そのため，申請した用法･用量での血清中曝露と安全性薬理試験の無影響量及び毒性試験の無毒性量での血清中曝露を比較して安全域を算出し，ニボルマブの安全性について考察した．その結果を踏まえ，2014 年承認時における薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの有効性及び安全性を支持することから，非臨床試験に関する新たな提出資料はない．

本申請における効能・効果及び用法・用量の案は以下のとおりである．

【効能・効果（案）】

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法・用量（案）】

通常，成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．

2.6.1.1 参考文献

1） Stubenrauch K, Wessels U, Regula JT, Kettenberger H, Schleypen J, Kohnert U. Impact of molecular processing in the hinge region of therapeutic IgG4 antibodies on disposition profiles in cynomolgus monkeys. Drug Metab Dispos. 2010;38:84-91.

2.6.2 薬理試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6 考察及び結論 4
2.6.2.7 図表 5

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
Cmax	最高血清中濃度
Ct	時間 t における血清中濃度

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ニボルマブ（遺伝子組換え）［以下，ニボルマブ］の薬理試験の成績は，「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果とした申請（2014 年 7 月承認）での既提出資料（eCTD251209002，2.6.2 及び 2.6.3）で報告した．

今回の承認申請における用法・用量は，既承認の用法・用量と異なり，「通常，成人にはニボルマブとして，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．」に変更している．そのため，申請した用法･用量での血清中濃度と安全性薬理試験の無影響量での血清中濃度を比較して安全域を算出し，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について考察した（2.6.2.6）．その結果を踏まえ，2014 年承認時における薬理試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの有効性及び安全性を支持することから，薬理試験に関する新たな提出資料はない．

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

以上，新たな該当資料なし．

2.6.2.6 考察及び結論

今回，申請した用法･用量での血清中濃度と安全性薬理試験の無影響量での血清中濃度を比較して安全域を算出し，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について考察した．

既提出資料（eCTD251209002，2.6.2.4）に示したように，サルを用いて中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する作用を評価した結果，ニボルマブは 50 mg/kg まで作用を示さなかった．

サルの無影響量である 50 mg/kg と今回申請の用法･用量（3 mg/kg，2 週 1 回）との血清中ニボルマブ濃度の比較を表 2.6.2.6-1 に示した．

単回投与したとき（初回投与時）の血清中ニボルマブ濃度（C15min あるいは C1h）は 743～1200 μg/mL，反復投与後における血清中ニボルマブ濃度（C15min あるいは Cmax）は 2150～3610 μg/mL であり，今回申請の用法・用量（3 mg/kg，2 週 1 回）での定常状態における血清中ニボルマブ濃度（Cmax）である 132 μg/mL と比較して，単回投与では 6～9 倍，反復投与後では 16～27 倍高い値であった．したがって，ニボルマブが臨床において中枢神経系，心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

以上の結果を踏まえ，2014 年承認時における薬理試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの有効性及び安全性を支持し，ニボルマブはがん抗原特異的な T 細胞の活性化を作用機序とした悪性腫瘍に対する治療薬となり得ると考えられた.

表 2.6.2.6-1　サルの無影響量（50 mg/kg）と今回申請の用法・用量（3 mg/kg，2 週 1 回）との血清中ニボルマブ濃度の比較

	試験	採血日	血清中濃度（μg/mL）			血清中濃度比（サル／臨床[a]）	
				雄	雌	雄	雌
初回投与時	4 週間	投与 1 日	C15min	1120	1200	8	9
	13 週間	投与 1 日	C1h	743	808	6	6
反復投与後	4 週間	投与 22 日	C15min[b]	2150	2230	16	17
	13 週間	投与 13 週	Cmax[c]	3610		27	

a：悪性腫瘍患者にニボルマブを 3 mg/kg の投与量で 2 週間ごとに反復投与したときの定常状態における Cmax（132 μg/mL）（eCTD251209002，表 2.7.2.2-3）
b：抗ニボルマブ抗体陽性例を除外して算出した平均値
c：サルにニボルマブの無影響量（50 mg/kg）を週 2 回の頻度で 13 週間反復投与したときの Cmax の予測値（eCTD251209002，2.6.4.3.4）

2.6.2.7　　図表

図表は本文中に記載した.

2.6.3 薬理試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.3　薬理試験の概要表.....3

2.6.3 薬理試験の概要表

今回の承認申請は，2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」への効能追加申請であり，薬理試験に関する新たな提出資料はない.